

BEST AVAILABLE COPY



REC'D 14 JAN 2005

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

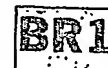
Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/3



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 0 W / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE

31 OCT 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0312798

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

31 OCT. 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

240922 D21643 ANB

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

NATURE DE LA DEMANDE

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

Cochez l'une des 4 cases suivantes

☒

☐

☐

N°

Date

N°

Date

☐

N°

Date

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

MONOMERE D'ALKYL-RHAMNOSE OU D'ALKYL-FUCOSE, MEDICAMENT COMPRENANT UN
MONOMERE D'ALKYL-SUCRE REDUCTEUR

DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom

ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile

ou

siège

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE

SOCIETE ANONYME

3119137576

45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
FRANCE

FRANCE

Française

N° de télécopie (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE DES PIÈCES DATE 31 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0312798 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 030103
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		240922 ANB Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 01 44 29 35 00 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) SCHRIMPF		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. MARTIN	

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° ... / ...
3 3



REMISE DES PIÈCES DATE 31 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0312798 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 240922 ANB			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____	
5 DEMANDEUR (ou mandataire)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)	
Prénoms			
Forme juridique		ETABLISSEMENT PUBLIC A CARACTERE SCIENTIFIQUE ET	
N° SIREN Code APE-NAF		304981310	
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel Ange 75016 PARIS	
	Code postal et ville	75016 PARIS	
	Pays		
Nationalité		FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		Française	
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR (ou mandataire)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		304981310	
Code APE-NAF		304981310	
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville	75016 PARIS	
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) SCHRIMPF		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. MARTIN	

La présente invention concerne de nouveaux monomères d'alkyl-sucre réducteur ainsi
5 que leur utilisation en tant qu'agents anti-inflammatoires.

La réaction inflammatoire est une réponse du système immunitaire face à une agression
causée aux cellules ou aux tissus vascularisés d'un organisme par un pathogène tel que
les virus, les bactéries ou bien face à une agression chimique ou physique. Souvent
10 douloureuse, l'inflammation est généralement une réponse de guérison. Cependant dans
certains cas, (arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, les maladies autoimmunes...) elle
peut avoir des conséquences plus graves que le stimulus d'origine.

Les réactions d'hypersensibilité de contact correspondent à des réactions d'immunité
spécifique dirigées contre des antigènes localisés sur des cellules ou dans les tissus, à
15 l'origine de lésions cellulaires ou de réactions inflammatoires. Ces réactions
d'hypersensibilité peuvent se développer dans le cadre des mécanismes de défense vis-
à-vis d'un microorganisme pathogène ou dans le cas de réactions allergiques. Elles font
intervenir différents types de cellules et en particulier les cellules de la peau, certains
leucocytes, sans oublier les cellules endothéliales dont le rôle est prépondérant dans les
20 réactions inflammatoires.

Les interactions intercellulaires qui interviennent alors impliquent généralement des
phénomènes de reconnaissances spécifiques entre ligands et récepteurs. Au cours de ces
vingt dernières années, de nombreux récepteurs de surface cellulaires ont été identifiés,
tels que des protéines capables d'assurer une reconnaissance spécifique avec certains
25 sucres comme le fucose et le rhamnose.

Les lectines sont des protéines implantées dans les membranes des cellules eucaryotes,
et jouent un rôle très important dans les phénomènes d'adhésion et de reconnaissance
entre cellules notamment lors des processus inflammatoires. Les lectines membranaires
sont impliquées en particulier dans l'endocytose, le trafic intracellulaire des
30 glycoconjugués et la perméabilité endothéliale. De plus, ces protéines, souvent
transmembranaires, contribuent à la reconnaissance spécifique de l'antigène (domaine

extracellulaire) et à l'activation des cellules (domaine intracellulaire). Les lectines peuvent reconnaître spécifiquement certains sucres, notamment le rhamnose.

Depuis de nombreuses années, les alkyls polysaccharides (C_mG_n où m est le nombre de carbones dans la chaîne alkyle et n le nombre d'unités glycosidiques composant la tête hydrophile) constituent une intéressante famille de tensioactifs non ioniques. Par exemple, les alkyls polyglucosides (APGs) qui sont préparés industriellement à partir du glucose et d'alcool gras, trouvent de nombreuses applications en détergence mais également en cosmétologie en raison de leur bonne tolérance dermatologique.

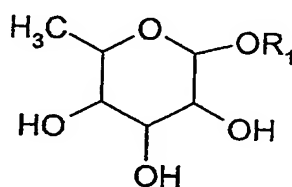
La publication « cosmetic use formulation containing pentyl rhamnoside and cetyl rhamnoside », J P Houlmont and al, *International Journal of Cosmetic Science*, 2001, 23, 363-368, décrit la synthèse et l'utilisation du pentyle et cétyle rhamnoside comme co-tensioactif et tensioactif respectivement, ainsi que leur adéquation pour la formulation en cosmétique. Ces alkyls rhamnosides (en C_5 et C_{16}) sont produits directement par acétalisation du L-rhamnose dans un alcool approprié en présence d'un catalyseur acide. Ces alkyls rhamnosides sont décrits comme étant biocompatibles et peu toxiques.

La demande de brevet EP 0 804 923 décrit une composition comprenant un alkyle éther polysaccharide qui comprend au moins deux unités sucres différentes et au moins un groupe hydroxyle substitué par une chaîne alkyle saturée en C_1-C_{24} . Cette composition permet de protéger la peau envers les rayonnements ultraviolets.

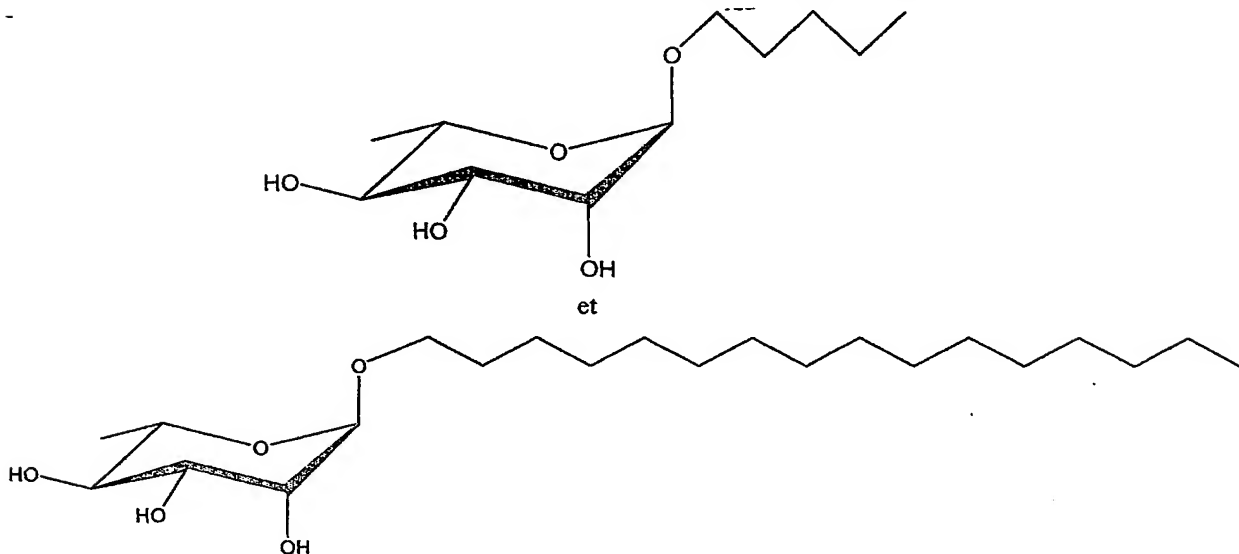
La demande de brevet EP 0 804 924 décrit une composition destinée à prolonger la longévité d'un parfum sur la peau qui comprend au moins un alkyle d'éther polysaccharide comprenant au moins deux unités sucres différentes et au moins un groupe hydroxyle substitué par une chaîne alkyle en C_1-C_{24} saturée.

25

La présente invention concerne des monomères d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose de formule I :



dans laquelle R_1 représente un radical alkyle en C_2-C_{40} , de préférence en C_2-C_{24} , incluant toutes ses formes isomères, à l'exception des produits de formules



5

R_1 représente avantageusement un radical alkyle en C_5-C_{12} , de préférence en C_5-C_8 .

Dans le cadre de la présente invention, on parlera indifféremment de monomère d'alkyl-rhamnose, réciproquement alkyl-fucose, ou d'alkyl-rhamnoside, respectivement alkyl-fucoside.

10

Selon une variante avantageuse de l'invention, le rhamnose ou le fucose est de configuration lévogyre.

Selon une autre variante avantageuse de l'invention, le rhamnose ou le fucose est sous la forme anomérique α .

15

Lesdits monomères d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose selon l'invention peuvent être synthétisés en une seule étape réactionnelle, sans aucune étape de protection ou de déprotection des fonctions hydroxyles du sucre réducteur, par réaction de condensation du rhamnose ou du fucose avec un alcool, ayant un nombre d'atomes correspondant à la longueur de la chaîne alkyle.

20

Le procédé de synthèse utilisé est une réaction type réaction de Fischer avec l'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) comme catalyseur acide. Elle s'effectue de manière « one-pot », les réactifs (sucre réducteur : rhamnose ou fucose, alcool, et catalyseur acide) sont mis en présence les uns avec les autres sans utiliser de solvant, le milieu est alors sous forme hétérogène.

Le mélange rhamnose ou fucose, alcool et catalyseur acide est avantageusement mis à réagir sous chauffage et éventuellement sous agitation à une température comprise entre 20 et 120°C, encore plus avantageusement entre 35 et 75°C. La température ne doit pas être trop élevée, notamment elle ne doit pas dépasser 120°C, afin d'éviter une
 5 dégradation des sucres. Le mélange est avantageusement mélangé de 5 minutes à 24 heures, encore plus avantageusement 3 heures.

La fonction anomérique étant la plus réactive, grâce à la stabilisation du carbocation par résonance, l'addition de l'alcool se fait uniquement en position 1.

L'alcool, en excès, dans un rapport molaire environ double par rapport au rhamnose ou
 10 au fucose, sert de solvant au produit de synthèse, le milieu réactionnel se trouve donc en phase homogène en fin de réaction. On choisit comme catalyseur acide un acide de Brønsted relativement fort, mais soluble en milieu organique, tel que l'APTS. L'acide sulfurique trop puissant et l'acide chlorhydrique n'ont donc pas pu être utilisés car ils sont solubles dans l'eau tandis que les acides carboxyliques n'étaient pas suffisamment
 15 forts. Il faut éviter de travailler en présence d'eau, car elle favoriserait davantage la réaction inverse d'hydrolyse plutôt que la réaction d'addition.

L'auto-condensation des monomères d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose est limitée voire supprimée, bien que chaque fonction hydroxyle, d'un point de vue théorique, est à même de réagir avec une autre pour créer une liaison glycosidique et donc d'augmenter
 20 le degré de polymérisation, en raison de l'absence d'agents protecteurs. On suppose que cette auto-condensation est supprimée du fait que les 6-déoxy-sucres (rhamnose et fucose) sont dépourvus de fonction hydroxyle primaire et possèdent un groupement méthyle à la place. Le groupement méthyle des 6-déoxy sucres favoriserait la formation d'alkyl-monosaccharides en supprimant une fonction hydroxyle très réactive portée par
 25 le carbone 6 et en ajoutant une gêne stérique au voisinage du carbone 4

Cette synthèse conduit, pour l'ensemble des alkyl-rhamnosides, à l'anomère α , configuration où la gêne stérique est minimisée et donc la plus stable thermodynamiquement. Le rapport anomérique α/β pour les alkyl-fucosides est voisin de 2.

30 Selon une variante avantageuse de l'invention, l'eau formée pendant la réaction de condensation est éliminée, physiquement ou chimiquement. Comme exemple de technique d'élimination physique de l'eau formée pendant la synthèse, on peut

notamment citer la distillation ou l'utilisation d'un adsorbant. Comme exemple de technique d'élimination chimique de l'eau formée pendant la synthèse, on peut notamment citer l'utilisation d'un agent de dessiccation.

5 L'eau formée pendant la réaction de condensation est avantageusement éliminée au moyen d'un agent de dessiccation choisi dans le groupe constitué par les carbonates, les sulfates, le chlorure de calcium, le pentaoxyde de phosphore, des tamis moléculaires ou des combinaisons de ces divers agents de dessiccation. L'agent de dessiccation peut être introduit directement dans le milieu réactionnel.

10 Selon une variante de l'invention, la réaction de condensation est réalisée à pression atmosphérique et sous atmosphère d'un gaz inerte, tel que l'argon ou l'azote

Selon une autre variante de l'invention, la réaction de condensation de l'étape a) est réalisée à pression réduite.

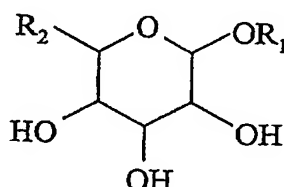
15 Selon une variante avantageuse de l'invention, à la fin de la réaction de condensation, le mélange est amené à plus basse température, de quelques degrés sous la température de réaction à 0°C, de préférence à température ambiante, et repris dans un solvant capable de solubiliser le monomère d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose, avantageusement le dichlorométhane. Le catalyseur acide est neutralisé à l'aide d'une base faible, de préférence l'hydrogénocarbonate, pendant une période allant de 1 minute à 24 heures, avantageusement 30 minutes.

20 Selon les différentes longueurs de chaîne, les produits sont purifiés, soit par chromatographie sur colonne pour les chaînes les plus courtes, soit par soxhlet pour les autres composés. Les deux méthodes peuvent être combinées si l'on recherche une très grande pureté.

25 Le principe de la purification par soxhlet consiste à mélanger le brut de la réaction (alkyl-rhamnoside ou alkyl-fucoside, alcool résiduel, APTS, rhamnose ou fucose) avec de la silice pour chromatographie dans des rapports massiques voisins de 1 :4, et de placer ce mélange dans une cartouche d'extraction : couplage d'une méthode d'extraction solide-liquide à chaud avec une méthode de chromatographie en continu.

30 Le rendement massique de ce procédé de synthèse de monomères d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose est supérieur à 40%.

La présente invention concerne également un médicament comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄. Dans le cadre de la présente invention, ces monomères de sucres réducteurs dont une fonction hydroxyle est substituée par un radical alkoxy sont dénommés des alkyl-sucres réducteurs. Les alkyl-sucres réducteurs répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle R₂ représente le radical -CH₃ ou le radical -CH₂OH et R₁ représente un radical alkyle en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

Au sens de la présente invention, on entend par « sucre réducteur » un sucre présentant, lorsqu'il est sous forme linéaire, une fonction aldéhyde libre portée par le carbone anomère. Les sucres réducteurs peuvent être mis en évidence dans une solution avec un test à la liqueur de Fehling. Comme exemple de sucres réducteurs, on peut notamment citer le glucose, le fructose, le maltose, le galactose et le lactose.

Dans le cadre de la présente invention, le sucre réducteur est avantageusement choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

Selon une variante avantageuse de l'invention, le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone. Ainsi R₁ représente avantageusement un radical alkyle en C₅-C₁₂, de préférence en C₅-C₈.

L'invention est caractérisée de par le fait que le sucre réducteur, portant un radical alkyl, est uniquement sous forme monomérique.

Le médicament selon l'invention est avantageusement destiné à réguler les mécanismes inflammatoires.

Le médicament est notamment destiné à la prévention ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires, immunitaires de la peau et/ou des muqueuses. Le médicament selon l'invention est également destiné à inhiber la réponse immune liée au stress inflammatoire.

Le médicament selon l'invention est notamment destiné à inhiber l'activation des leucocytes, tels que les polynucléaires humains et notamment les neutrophiles et les mastocytes humains empêchant la libération des médiateurs préformés de la réaction immunitaire. Il permet également l'inhibition de l'adhésion des lymphocytes circulants et des cellules endothéliales empêchant ainsi la transmigration de ces leucocytes sur le lieu de l'inflammation. Il permet aussi l'inhibition de la sécrétion des cytokines kératinocytaires, activatrices des lymphocytes T et des cellules de Langerhans, telles que IL-1, TNF- α , ou des molécules d'adhésion, telles que ICAM-1, VCAM, qui contribuent au recrutement et au passage trans-endothélial des leucocytes. Le médicament selon l'invention est également inhibiteur du phénomène d'hyperplasie kératinocytaire.

Le médicament selon l'invention est aussi inhibiteur du processus d'apprêtement de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau, de la maturation des cellules présentatrices d'antigène, à savoir les cellules dendritiques dermiques et les cellules de Langerhans, du phénomène de reconnaissance entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène.

Ainsi, le médicament selon l'invention est destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué par de l'eczéma atopique et/ou de contact, des dermatoses inflammatoires, des dermatites irritatives, de l'acné, des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, de la photo-immuno-suppression, du vitiligo, du pityriasis, des sclérodermies, de l'arthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou du rejet de greffe.

Le médicament selon l'invention est également destiné à la prévention et au traitement des dérives inflammatoires chroniques liées au vieillissement et ses conséquences. Le médicament est notamment destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué par les sensibilisations anaphylactiques, les anomalies pigmentaires de la peau, l'hypervascularisation dermique, les fissurations inflammatoires.

Selon une variante de l'invention, le médicament est destiné à diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une composition ou d'un parfum.

Le médicament selon l'invention comprend avantageusement 0,001 à 50% en poids d'alkyl-sucres réducteurs.

Le médicament selon la présente invention peut être formulé pour être administré par toute voie. Il est avantageusement formulé pour être administré par voie topique, orale, sous-cutanée, injectable, rectale et génitale.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie orale, ledit
 5 médicament peut se présenter sous la forme de solution aqueuse, émulsion, comprimés, gélules, capsules, poudres, granules, solutions ou encore de suspensions orales.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie sous-cutanée, ledit médicament ou ladite composition peut se présenter sous la forme d'ampoules injectables stériles.

10 Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie rectale, ledit médicament peut se présenter sous la forme de suppositoires.

Lorsque le médicament est formulé pour être administré par voie génitale, ledit médicament peut se présenter sous la forme d'ovules.

Le médicament selon l'invention est de préférence à application topique. Le
 15 médicament peut alors être formulé de manière à se présenter par exemple sous forme de solution aqueuse, de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, de gel, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol ou de stick.

La quantité du médicament selon l'invention à administrer dépend de la gravité et de l'ancienneté de l'affection traitée. Naturellement, le médecin adaptera aussi la posologie
 20 en fonction du malade.

La présente invention concerne aussi une méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées,
 25 soumises à un signal danger, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées ou présentant un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement
 30 la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

La présente invention concerne également une méthode de traitement cosmétique pour retarder le vieillissement naturel de la peau et/ou pour prévenir le vieillissement accéléré de la peau soumise aux agressions extérieures, notamment pour prévenir le vieillissement photo-induit de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur
5 la peau une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

La composition cosmétique appliquée dans la méthode de traitement cosmétique selon l'invention comprend avantageusement 0,001 à 50% en poids d'alkyl-sucres réducteurs.

10 Le sucre réducteur est avantageusement choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

Selon une variante avantageuse de l'invention, le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone.

Lorsque la composition cosmétique est formulée pour être administré par voie topique,
15 ladite composition se présente par exemple sous forme de solution aqueuse, de crème blanche ou colorée, de pommade, de lait, de lotion, de gel, d'onguent, de sérum, de pâte, de mousse, d'aérosol, de shampoing ou de stick.

20 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent dans la suite de la description avec les exemples représentés ci-après. Dans ces exemples on se référera aux figures suivantes. Ces figures et exemples sont destinés à illustrer la présente invention et ne peuvent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

25

Figure 1 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de rhamnose.

Figure 2 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de pentyle-rhamnoside.

30

Exemple 1: Procédé de synthèse du dodécyl-rhamnose

Dans un ballon à 2 voies de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant droit lui-même équipé d'une garde desséchante (CaCl_2), on introduit sous balayage d'argon, 2 g de rhamnose (1 équivalent) et l'alcool gras (dodecyl alcool) à raison de 2 équivalents molaires (4,6 g).
 5 Le catalyseur acide *p*-toluène sulfonique (APTS) est ajouté au mélange hétérogène précédent maintenu sous argon à raison de 0,1 équivalent molaire. Le milieu est agité (agitateur magnétique) à 70 °C pendant 3 heures.

Après réaction, le milieu devenu homogène, est refroidi à température ambiante. Une
 10 solution de dichlorométhane (20 mL) et une pointe de spatule de NaHCO_3 sont ajoutées au mélange laissé sous agitation et maintenu sous argon. Le milieu est ainsi abandonné pendant 30 minutes.

La solution est ensuite filtrée sur papier. Le filtrat (P2) contenant les alkyl-rhamnosides est évaporé et concentré en une huile visqueuse.

15 On récupère ainsi 1,9 g de P2 après filtration, et un rendement de 48 % après une étape de purification sur batch de silice.

La nature des alkyl-rhamnosides est déterminée par RMN, HPLC et spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse est réalisée par électrospray. Ces analyses font apparaître un
 20 degré de polymérisation maximal de 2 pour la tête polaire.

Les analyses RMN à 250 MHz se font dans le CDCl_3 ou D_2O sur un appareil multinoyaux Brücker AC250 fonctionnant à 250,13 MHz pour ^1H .

Les analyses chromatographiques sont réalisées en phase inverse sur une colonne greffée C18 (YMC-pack C18, 12 nm diamètre de pore moyen, 5 μm de diamètre des
 25 particules) et une colonne LiChrospher 100 RP-8 (125*4 mm I.D.). L'éluant choisi est un mélange acétonitrile-eau (40-60), avec un débit de 1,5 mL/min à 45 °C. Le détecteur est un détecteur à diffusion de la lumière Sedex 45.

Exemple 2 : réactivité des sucres vis à vis de l'alcool

30

Dans le cas des alcools linéaires à courte chaîne, la réactivité des différents sucres vis à vis de l'alcool est bonne. En effet, si on considère deux familles de composés, les alkyl-rhamnosides et les alkyl-glucosides, les résultats obtenus pour les pentyl-saccharides

sont comparables. L'alcool, peu hydrophobe, assure un bon contact par une bonne mouillabilité du sucre et la réactivité est donc accrue. Les rendements obtenus pour les alcools de plus courte chaîne sont toujours supérieurs à 50 %.

Dans le cas particulier des alcools dont la longueur de chaîne est supérieure à 8 carbones, les rendements des alkyl-glucosides décroissent très rapidement quand la longueur de la chaîne hydrocarbonée augmente. L'alcool devient en effet trop hydrophobe et le contact avec le glucose très hydrophile est de moins en moins bien assuré.

Cette baisse de la réactivité est bien moins importante dans le cas du rhamnose (cf. tableau 1). Les rendements pour les alkyl-rhamnosides sont environ 8 fois supérieurs à ceux des alkyl-glucosides pour la chaîne en C₁₂ et encore presque 6 fois pour la chaîne en C₁₆.

Rh-C ₅	50 %	Glu-C ₅	65 %
Rh-C ₁₂	47 %	Glu-C ₁₂	6 %
Rh-C ₁₆	27 %	Glu-C ₁₆	5 %

Tableau 1 : Rendements massiques obtenus après purification d'alkyl-glucosides et de β -alkyl-rhamnosides.

Dans le tableau 1, l'abréviation Rh représente le rhamnose et l'abréviation Glu représente le glucose. Ainsi, par exemple, Rh-C₅ représente le pentyl-rhamnoside.

Une des raisons proposées pour expliquer cette réactivité est une plus grande hydrophobie des déoxy-sucres. En effet, la suppression de l'hydroxyle en position 6 et la présence du groupement méthyle permettent d'augmenter l'hydrophobie du sucre.

La présence du groupement méthyle sur le cinquième carbone permet également d'augmenter la densité électronique de l'oxygène par un effet inductif positif et ainsi stabiliser l'intermédiaire intervenant dans le mécanisme réactionnel. Le rhamnose est donc plus réactif que les hexoses vis à vis des alcools gras.

Exemple 3 : Aspect physique des alkyl-rhamnosides en fonction de la longueur de chaîne du radical alkyle

Les alkyl-rhamnosides ayant des chaînes linéaires en C₅, C₆, C₈, C₁₀, C₁₁, et oléyle sont sous forme d'un liquide visqueux.

Les alkyl-rhamnosides ayant des chaînes linéaires en C₁₄, C₁₆, C₁₈ et C₂₂ sont sous forme solide.

L'alkyl-rhamnoside ayant une chaîne linéaire en C₁₂ est un gel très compact.

Exemple 4: analyse pharmacologique des alkyl-rhamnosides

Les différentes cellules de l'immunité intervenant dans ces processus de l'inflammation ont été étudiées. Ce sont les cellules dendritiques de la peau, les cellules endothéliales, certains leucocytes et les kératinocytes.

1) Principes des techniques de mesure de la viabilité cellulaire

❖ *technique de réduction du MTT, [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide] (commercialisé par Sigma)*

Cette technique correspond à un test colorimétrique permettant la quantification des cellules vivantes, métaboliquement actives de manière non radioactive. Le MTT est une molécule cationique qui se fixe aux membranes des mitochondries de façon potentiel-dépendant. Au niveau des mitochondries le MTT sera réduit en bleu de formazan par la déshydrogénase mitochondriale. Les cellules vivantes se colorent donc en bleu, à l'inverse des cellules mortes qui restent transparentes. La mesure de la viabilité est ensuite réalisée par mesure de la densité optique à l'aide d'un lecteur automatique.

Toutefois cette méthode d'analyse semble être mieux adaptée aux cellules adhérentes (type kératinocytes) que pour les cellules non adhérentes (monocytes et cellules dendritiques). Une autre étude a donc été envisagée pour conclure sur la cytotoxicité des oligorhamnosides vis-à-vis des cellules différenciées analysées : la cytométrie de flux en présence d'iodure de propidium.

❖ *technique de réduction du sel de tétrazolium XTT.*

Il s'agit d'une technique permettant une quantification de la prolifération cellulaire et du nombre de cellules vivantes, (métaboliquement actives) sans incorporation d'isotopes radioactifs. Le XTT, de couleur jaune, est une molécule cationique qui se fixe aux membranes des mitochondries de façon potentiel-dépendant, comme le fait le MTT. Au niveau des mitochondries, le XTT sera réduit en formazan (orange) par la tétrazolium réductase mitochondriale. Cette méthode, plus onéreuse que la méthode du MTT, ne nécessite pas dans son protocole la lyse des cellules par le SDS pour libérer le colorant. En effet le produit de réduction est soluble au sein de la cellule. La méthode est ainsi plus rapide. Les cellules vivantes, en absence et en présence d'un traitement avec un produit se colorent, à l'inverse des cellules mortes qui restent incolores. Le taux de formazan produit est détecté au spectrophotomètre pour une longueur d'onde de 450 nm et est directement proportionnel au nombre de cellules métaboliquement actives.

2) test de toxicité

❖ Des kératinocytes sont isolés et mis en culture à partir de biopsie de peau humaine issue de donneurs anonymes suite à une intervention de chirurgie plastique. Les mesures de densité optique (absorbance) des 4 puits traités avec la même concentration de produits sont moyennées. Cette moyenne est comparée à la moyenne des mesures obtenues pour les 4 puits témoin (test t de Student –comparaison des moyennes– différence significative à 95 % si $p < 0,05$ et à 99 % si $p < 0,01$).

Les viabilités des cellules traitées sont exprimées en pourcentage par rapport au témoin (cellules non traitées) de 100 % ($DO_{\text{traité}} / DO_{\text{témoin}} \times 100$).

Le rhamnose ne présente pas de cytotoxicité (cf. tableau 2), même pour les concentrations les plus élevées.

	Témoin	Rhamnose 1 mg/mL	Rhamnose 0,1 mg/mL	Rhamnose 0,01 mg/mL	Rhamnose 0,001 mg/mL
% viabilité	100	104	98	100	95
p (Student)		0,504	0,679	0,991	0,407

Tableau 2 : Viabilité des kératinocytes en présence de différentes concentrations en rhamnose.

Le pentyl-rhamnoside présente une cytotoxicité pour des concentrations supérieures à 2 mg/mL (cf. tableau 3). Cette toxicité ne peut pas être expliquée par un effet délipidant de l'alkyl-rhamnoside étant donné qu'à une concentration nettement supérieure, voisine de 70 g/L, aucun effet de détergence n'a été mis en évidence lors des études sur les

5 vésicules multilamellaires de phosphatidylcholine.

	Témoin	Rh-C ₅ 5 mg/mL	Rh-C ₅ 2 mg/mL	Rh-C ₅ 1 mg/mL	Rh-C ₅ 0,1 mg/mL
% viabilité	100	40	53	74	94
p (Student)		<0,01	<0,01	<0,01	0,145

Tableau 3 : Viabilité des kératinocytes en présence de différentes concentrations en pentyl-rhamnoside (Rh-C₅).

10 ❖ Des cellules endothéliales ont été mises en culture, immortalisées et stabilisées dans leur phénotype. Les lignées cellulaires étudiées sont les cellules endothéliales d'appendice, les cellules endothéliales microvasculaire de cerveau, les cellules endothéliales de ganglions lymphatiques mésentérique, les cellules endothéliales de ganglions lymphatiques périphériques, les cellules endothéliales microvasculaires de la

15 peau.

Le test de cytotoxicité est réalisé au moyen d'un test biochimique sur la transformation d'un sel de tétrazolium, le MTT. Les résultats obtenus sont très positifs, aucune toxicité n'est mise en évidence, avec le penhylrhamnoside (cf. figures 1 et 2). La viabilité est en effet toujours supérieure à 85 %, et ceci pour toutes les lignées de cellules étudiées.

20 **Figure 1 :** Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de rhamnose.

Figure 2 : Viabilité des cellules endothéliales issues des ganglions lymphatiques périphériques en présence de pentyl-rhamnoside.

On note en particulier l'apparition d'un pic de stimulation correspondant à 4 heures

25 d'incubation, temps nécessaire pour l'initiation de la synthèse protéique. La présence de ce pic est intéressante car il traduit que les cellules tolèrent les oligorhamnosides (absence de toxicité), et les assimilent. Ces produits semblent enrichir le milieu de culture.

Ces résultats sont similaires pour les autres lignées de cellules endothéliales.

3) Influence des alkyl-rhamnosides sur des cellules humaines cultivées en milieu pro-inflammatoire

- Dosage de la PGE₂ libérée par les KHN stimulées par le PMA.

5 Les alkyl-rhamnosides ont pu être évalués en tant qu'inhibiteur de la libération de PGE₂ dans les surnageants cellulaires. Ces produits sont mis en présence des KHN en même temps que le PMA à 1 ng/mL. Chaque condition testée est évaluée sur 4 puits de KHN pour la stimulation.

Après 24 heures de traitement, les résultats résumés dans le tableau 4 suivant
10 représentent les moyennes des valeurs des concentrations en PGE₂ (pg/mL) données dans chacun des surnageants cellulaires stimulés ou non et rapportées à une quantité de cellules exprimées en µg.

	1 mg/mL	0,5 µg/mL	0,1 mg/mL	0,05 mg/mL	0,02 mg/mL
Rh-C ₅	89 %	84 % 63 %	64 %	61 %	29 %

Tableau 4 : Pourcentage d'inhibition de la libération de PGE₂ en fonction de la concentration
15 des pentyl-rhamnosides (Rh-C₅).

Le pentyl-rhamnoside présente une plus forte inhibition (80 à 60 %) pour des concentrations de 1 mg/mL à 0,05 mg/mL. Son activité diminue à 0,02 mg/mL : 29 % d'inhibition.

20 Le pentyl-rhamnoside présente une forte inhibition, de 60 à 80 %, pour des concentrations allant de 1 mg/mL à 50 µg/mL.

4) Adhésion entre cellules endothéliales et lymphocytes

25 L'influence des alkyl-rhamnosides sur l'adhésion entre lymphocytes et cellules endothéliales non-activées a été évaluée, notamment la lignée de cellules endothéliales issues de la peau (HskMEC). Ces cellules ont été mises en présence d'un fort activateur, le TNF-α.

L'adhésion est réalisée *in-vitro* en condition statique. Les cellules endothéliales sont
30ensemencées dans des puits afin d'obtenir une monocouche. Les cellules sont prétraitées

pendant 5 heures en présence ou en absence d'alkyl-rhamnosides. Le dodécyl-rhamnoside nécessitant une teneur de 0,1 % volumique pour être soluble dans les milieux de culture, un témoin contenant 0,1 % de glycérol sera également analysé. En effet, le glycérol à 0,1 % stimule l'adhésion des lymphocytes sur HSkMEC (31 %) alors qu'il n'a pas d'effet sur les autres lignées de cellules endothéliales.

La suspension de lymphocytes marqués est à une concentration permettant d'obtenir un rapport de 5 lymphocytes pour une cellule endothéliale. L'adhésion est réalisée durant 30 minutes à température ambiante. Le marqueur se fixe irréversiblement aux lipides de la membrane plasmique des cellules sans affecter les propriétés biologiques de la membrane, ni la viabilité cellulaire.

L'adhésion des lymphocytes sur les cellules endothéliales est quantifiée par cytométrie de flux.

Les premiers tests d'adhésion sur les lignées de cellules endothéliales non activées ont donné les résultats suivants. Le pentyl-rhamnoside 1,1 mM induit une augmentation de l'adhésion des lymphocytes sur HPLNEC.B3 (37,9 %) et une très forte augmentation de l'adhésion sur HMLNEC par rapport au rhamnose (96,7 %). Il a un effet inhibiteur de l'adhésion des lymphocytes sur HSkMEC de 37,3 % par rapport au rhamnose. Il n'a pas ou très faiblement d'effet sur HAPEC et HBrMEC.

Le dodécyl-rhamnoside à 1,5 μ M diminue l'adhésion des lymphocytes sur HSkMEC de 34,2 %. Il augmente cette adhésion sur HAPEC de 44,1 % et n'a pas d'effet sur HBrMEC, HPLNEC.B3 et HMLNEC.

Les résultats de l'adhésion entre lymphocytes et les cellules endothéliales activées, résumés dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 5) et la figure 3, sont issus du regroupement de trois expériences d'adhésion.

25

30

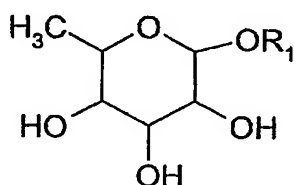
	Milieu	TNF	Rapport Témoin/TNF
Témoin	1,000	2,730	2,7
Rhamnose	1,630	2,450	1,5
Pentyl-rhamnose	1,900	3,100	1,6
Témoin glycérol	2,200	3,200	1,45
Dodécyl-rhamnose	3,200	1,900	0,59

Tableau 5 : Résultats de l'adhésion entre lymphocyte et cellules endothéliales (HSkMEC) en présence des dérivés rhamnosylés.

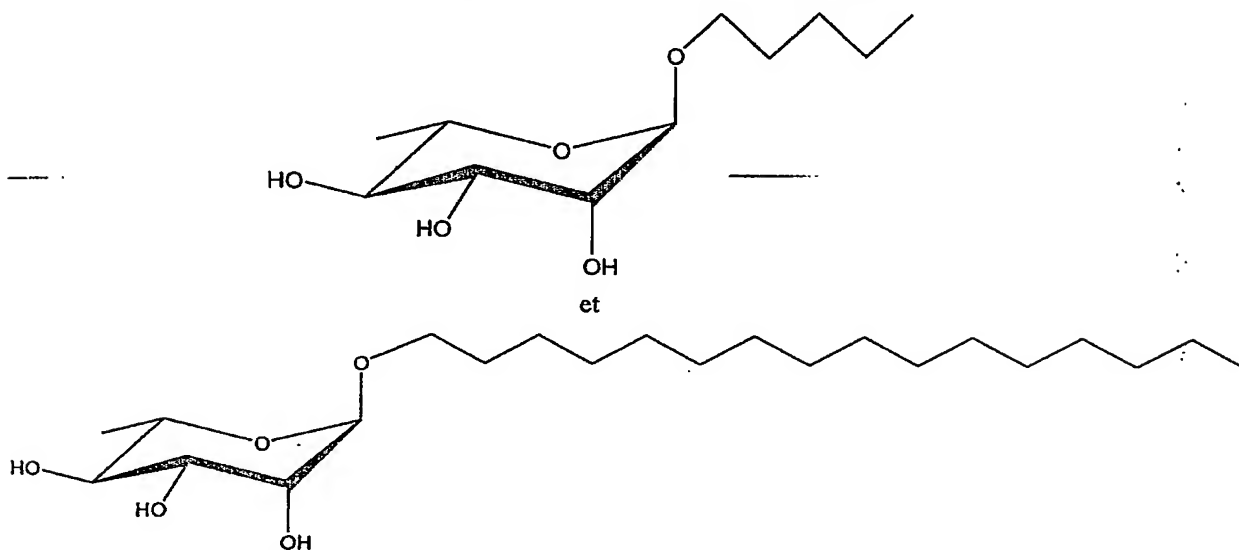
L'effet du dodécyl-rhamnoside à 1,5 μ M est confirmé sur les cellules endothéliales avec une inhibition de l'adhésion de 63 %.

REVENDICATIONS

1- Monomère d'alkyl-rhamnose ou d'alkyl-fucose de formule I :



dans laquelle R_1 représente un radical alkyl en C_2 - C_{40} , de préférence en C_2 - C_{24} , incluant toutes ses formes isomères, à l'exception des produits de formules



2- Monomère selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un radical alkyl en C_5 - C_{12} , de préférence en C_5 - C_8 .

3- Monomère selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le rhamnose ou le fucose est de configuration lévogyre.

4- Monomère selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le rhamnose ou le fucose est sous la forme anomérique α .

REVENDICATIONS

- 5 1- Médicament comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.
- 2- Médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sucre réducteur est
10 choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.
- 3- Médicament selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone.
- 15 4- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, destiné à réguler les mécanismes inflammatoires.
- 5- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, destiné à la prévention ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires, immunitaires
20 de la peau et/ou des muqueuses.
- 6- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, destiné à inhiber la réponse immune liée au stress inflammatoire.
- 25 7- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, destiné à inhiber l'activation des leucocytes, la sécrétion des cytokines kératinocytaires, le phénomène d'hyperplasie kératinocytaire, le processus d'apprêtement de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau, la maturation des cellules présentatrices d'antigène, le phénomène de reconnaissance entre les lymphocytes et les cellules présentatrices
30 d'antigène.

5- Médicament comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

5 6- Médicament selon la revendication 5, caractérisé en ce que le sucre réducteur est choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

7- Médicament selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone.

10

8- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, destiné à réguler les mécanismes inflammatoires.

9- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, destiné à la prévention
15 ou au traitement des réactions ou pathologies allergiques, inflammatoires, immunitaires de la peau et/ou des muqueuses.

10- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, destiné à inhiber la réponse immune liée au stress inflammatoire.

20

11- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 10, destiné à inhiber l'activation des leucocytes, la sécrétion des cytokines kératinocytaires, le phénomène d'hyperplasie kératinocytaire, le processus d'apprêtement de l'antigène par les cellules dendritiques de la peau, la maturation des cellules présentatrices d'antigène, le
25 phénomène de reconnaissance entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène.

12- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué de l'eczéma
30 atopique et/ou de contact, des dermatoses inflammatoires, des dermatites irritatives, de l'acné, des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, de la photo-immuno-

- 8- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué de l'eczéma atopique et/ou de contact, des dermatoses inflammatoires, des dermatites irritatives, de l'acné, des maladies auto-immunes telles que le psoriasis, de la photo-immuno-suppression, du vitiligo, du pityriasis, des sclérodermies, de l'arthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou du rejet de greffe.
- 9- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, destiné à la prévention et au traitement des dérives inflammatoires chroniques liées au vieillissement et ses conséquences.
- 10- Médicament selon la revendication 9, destiné à la prévention ou au traitement des maladies choisies dans le groupe constitué par les sensibilisations anaphylactiques, les anomalies pigmentaires de la peau, l'hypervascularisation dermique, les fissurations inflammatoires.
- 11- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, destiné à diminuer le caractère allergisant et/ou irritant d'une composition ou d'un parfum.
- 12- Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend 0,001 à 50% en poids dudit monomère de sucre réducteur.
- 13- Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles, irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, soumises à un signal danger, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées ou présentant un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

suppression, du vitiligo, du pityriasis, des sclérodermies, de l'arthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn ou du rejet de greffe.

13- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, destiné à la
5 prévention et au traitement des dérives inflammatoires chroniques liées au vieillissement et ses conséquences.

14- Médicament selon la revendication 13, destiné à la prévention ou au traitement des
10 maladies choisies dans le groupe constitué par les sensibilisations anaphylactiques, les anomalies pigmentaires de la peau, l'hypervascularisation dermique, les fissurations inflammatoires.

15- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, destiné à diminuer le
15 caractère allergisant et/ou irritant d'une composition ou d'un parfum.

16- Médicament selon l'une quelconque des revendications 5 à 15, caractérisé en ce
qu'il comprend 0,001 à 50% en poids dudit monomère de sucre réducteur.

17- Méthode de traitement cosmétique des peaux et/ou des muqueuses sensibles,
20 irritées, intolérantes, à tendance allergique, âgées, soumises à un signal danger, présentant un trouble de la barrière cutanée, présentant des rougeurs cutanées ou présentant un déséquilibre immunologique non pathologique lié au vieillissement intrinsèque, extrinsèque ou hormonal, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau et/ou les muqueuses une composition comprenant au moins un monomère de
25 sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

18- Méthode de traitement cosmétique pour retarder le vieillissement naturel de la peau
30 et/ou pour prévenir le vieillissement accéléré de la peau soumise aux agressions extérieures, notamment pour prévenir le vieillissement photo-induit de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau une composition comprenant au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle,

- 14- Méthode de traitement cosmétique pour retarder le vieillissement naturel de la peau et/ou pour prévenir le vieillissement accéléré de la peau soumise aux agressions extérieures, notamment pour prévenir le vieillissement photo-induit de la peau, caractérisée en ce qu'elle consiste à appliquer sur la peau une composition comprenant
- 5 au moins un monomère de sucre réducteur dont une fonction hydroxyle, avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C_2-C_{40} , de préférence en C_2-C_{24} .
- 15- Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 13 ou 14, caractérisée en
- 10 ce que le sucre réducteur est choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.
- 16- Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 13 à
- 15 15, caractérisée en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone.

avantageusement la fonction hydroxyle anomérique, est substituée par un radical alkoxy en C₂-C₄₀, de préférence en C₂-C₂₄.

19- Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que le sucre réducteur est choisi dans le groupe constitué par le rhamnose, le fucose et le glucose.

20- Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, caractérisée en ce que le radical alkoxy comprend de 5 à 12 atomes de carbone, de préférence 5 à 8 atomes de carbone.

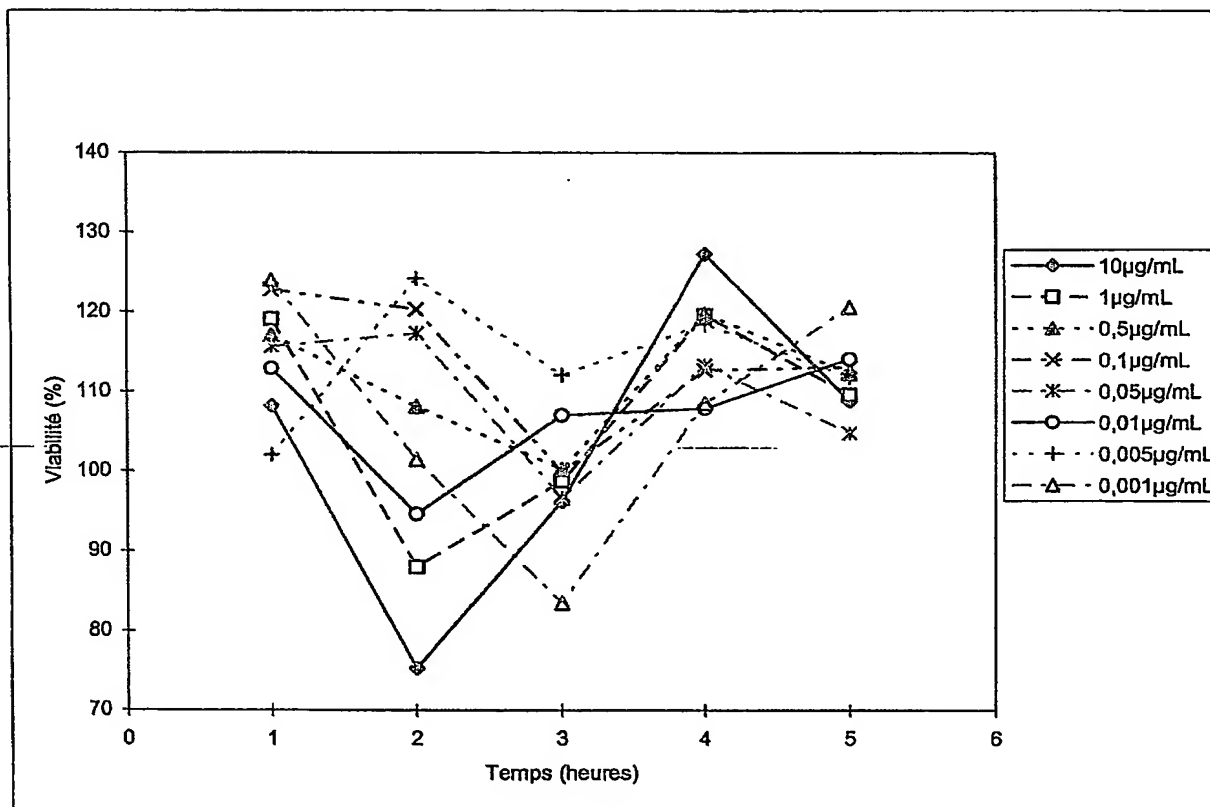


Figure 1

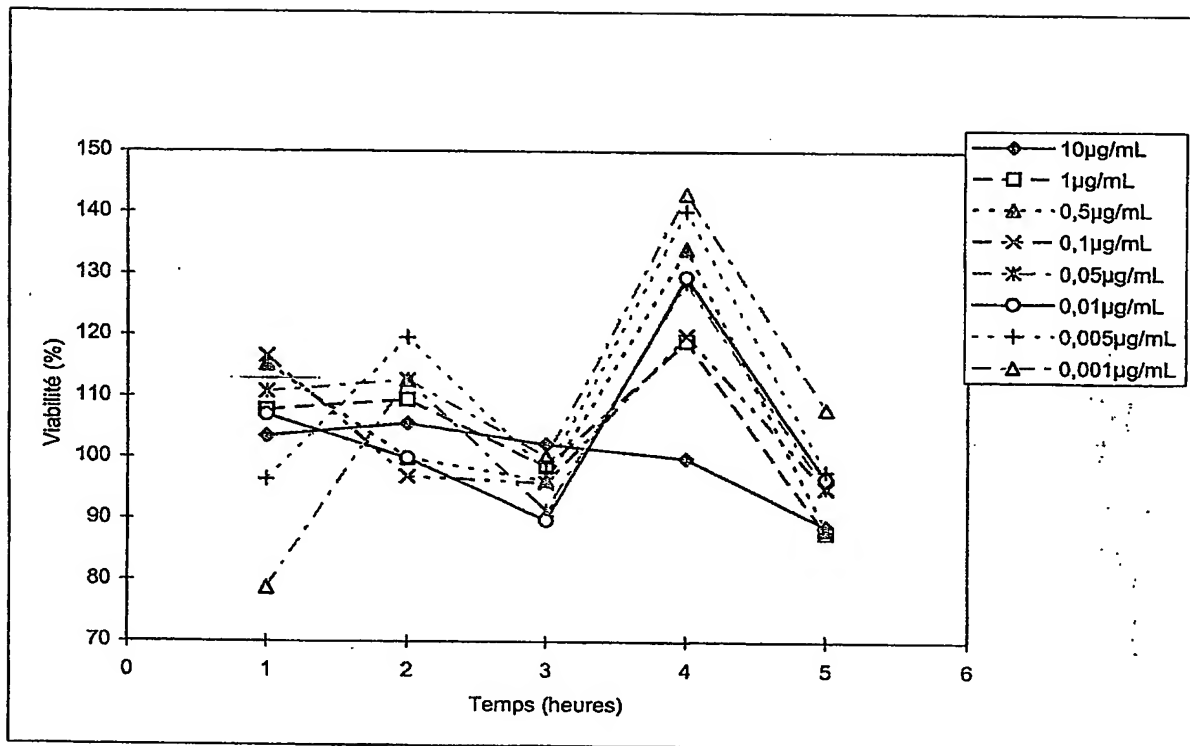


Figure 2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

10, rue de Saint Pétersbourg

75000 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° ..1/2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 270601

os références pour ce dossier (facultatif)	240922 D21643 ANB
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0312 793
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
MONOMERE D'ALKYL-RHAMNOSE OU D'ALKYL-FUCOSE, MEDICAMENT COMPRENANT UN MONOMERE D'ALKYL-SUCRE REDUCTEUR	

E(S) DEMANDEUR(S) :

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE : 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
FRANCE - FRANCE
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75016 PARIS
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom	HOULMONT Jean-Philippe		
Prénoms			
Adresse	Rue	87, Chemin de la Salade Ponsan Bât B, Apt 66	
	Code postal et ville	31400 TOULOUSE, FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom	RICO LATTES Isabelle		
Prénoms			
Adresse	Rue	118, Allée de Pierras	
	Code postal et ville	31650 AUZIELLE, FR	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom	PEREZ Emile		
Prénoms			
Adresse	Rue	17, Allée d'Aspin	
	Code postal et ville	31770 COLOMIERS, FR	
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

SCHRIMPF

Signature
92 1227

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° . 2 / . 2 .

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		240922 D21643 ANB 0312798
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
MONOMERE D'ALKYL-RHAMNOSE OU D'ALKYL-FUCOSE, MEDICAMENT COMPRENANT UN MONOMERE D'ALKYL-SUCRE REDUCTEUR		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE - FRANCE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		
Prénoms		BORDAT Pascal
Adresse	Rue	2, Chemin de l'Eglise
	Code postal et ville	51320 MERVILLA, FR
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
<p>SCHRIMPF</p> <p><i>[Signature]</i> 92122</p>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.